

INTRAORAL RAPID DISINTEGRATIVE SOLID PREPARATION

Patent number: JP2000119175
Publication date: ~~1999-11-29~~ 2000-4
Inventor: SHIBAHARA SADAICHI; MASUDA KIYOSHI; HIROOKA YUKIO;
NAKATANI HAYATO; YAMADA AKIRA
Applicant: TAISHO YAKUHHIN KOGYO KK
Classification:
- **International:** **A61K9/20; A61K47/26; A61K47/36; A61K47/38; A61K9/20; A61K47/26;**
A61K47/36; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/20; A61K47/26; A61K47/36;
A61K47/38
- **European:**
Application number: JP19980290634 19981013
Priority number(s): JP19980290634 19981013

Report a data error here

Abstract of JP2000119175

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain in intraoral rapid disintegrative solid preparation which is immediately disintegrated with intraoral saliva or a small amount of water, enables to give medicines and can easily be produced by including a medicine, a crystalline cellulose and lactose or the like. **SOLUTION:** This preparation is obtained by including (A) a medicine, (B) a crystalline cellulose, (C) lactose, (D) an agar powder and further (E) a low substituted hydroxypropyl cellulose and/or (F) a hydroxypropyl starch. Further, it is favorable that the component D with the degree of swelling of 10 ml or greater is used in a proportion of 0.5-13 wt.% based on the whole weight of the preparation, the components B and C with average particle diameters of more than 80 μ m and 100 μ m, respectively, are used in a proportion of 65 wt.% or greater at the weight ratio in the total amount of the both components in which the component B is contained in a proportion of more than 50 wt.% and the content of the components E and/or F is 1-13 wt.% in the weight ratio.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-119175
(P2000-119175A)

(43) 公開日 平成12年4月25日 (2000. 4. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	E 4 C 0 7 6
47/26		47/26	B
47/36		47/36	B
47/38		47/38	B

審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平10-290634	(71) 出願人	592235075 大正薬品工業株式会社 滋賀県甲賀郡甲賀町大原市場3番地
(22) 出願日	平成10年10月13日 (1998. 10. 13)	(72) 発明者	柴原 貞一 滋賀県大津市上田上芝原町363番地
		(72) 発明者	増田 清 滋賀県大津市一里山3丁目28番16号
		(72) 発明者	廣岡 幸男 滋賀県甲賀郡水口町古城が丘6番9号
		(72) 発明者	中谷 隼人 滋賀県甲賀郡甲南町深川24-120
		(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内速崩壊性固形製剤

(57) 【要約】

【課題】 水が無くても簡単に服用できる、服用し易い口腔内速崩壊性の製剤を提供すること。

【解決手段】 薬物を結晶セルロース及び乳糖、並びにカンテン末、さらに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたは／及びヒドロプロピルスターチと混合し、直接打錠等により固形製剤とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物、結晶セルロース及び乳糖、並びにカンテン末、さらに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたは／及びヒドロキシプロピルスターチを含有してなる、口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 2】 カンテン末が膨潤度 10ml 以上のものである請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 3】 製剤中のカンテン末含量が重量比で 0.5～13% である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 4】 結晶セルロースの平均粒子径が 80 ミクロン以上であり、乳糖の平均粒子径が 100 ミクロン以上である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 5】 製剤中の結晶セルロースと乳糖の合計含量が重量比で 65% 以上であり、その半量以上が結晶セルロースである請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 6】 製剤中の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたは／及びヒドロキシプロピルスターチの含量が重量比で 1～13% である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 7】 さらに苦味軽減剤として、カルボキシメチルスターチナトリウム、タンニン酸及び縮合リン酸塩の 1 種以上を含有する請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 8】 製剤中の苦味軽減剤の含量が重量比で 1～15% である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【請求項 9】 圧縮成型時の緩衝打圧が 0.5 t 以下である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、口腔内の唾液又は少量の水によって、直ちに崩壊し、薬物の服用を可能とする、口腔内速崩壊性固形製剤及びその製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 製剤設計が製造、管理、販売する者の立場から、単なる成型技術に終始していた時代を経て、薬理的な効用を指向する、いわゆるドラッグデリバリーシステム(必要ときに、必要なところへ、必要な量だけ薬物を送る)の重要性が浸透して久しい。そのような経緯のなかで、近年高齢化社会の到来となり、薬物の正確な投与形態の一環として、服用性の難易度が極めて重大な課題としてとりあげられるようになってきた。

【0003】 すなわち、高齢者にとっては、従来の錠剤、カプセル剤、散剤などの剤形では服用が困難な場合があり、適切な薬物投与の障害ともなっているといわれてきた。したがって、服用し易い製剤の一つとして、水

が無くても簡単に服用できる、いわゆる口腔内速崩壊性の製剤開発が急務となっている。

【0004】 口腔内の唾液又は少量の水によって、直ちに崩壊して服用を可能にする製剤形態としては、粒子間結合力が弱く空隙率の大きい固形製剤が示唆されている。例えば、溶解熱が小さい(−60 KJ/kg 以下)キシリトールやエリスリトールなどの糖アルコールを薬物成分と混合し、ヒドロキシプロピルセルロースやポリビニルピロリドンなど水溶性結合剤を用いて流動層造粒する方法(特開平 8-99904)、薬物成分を成形性のよい結晶セルロースと崩壊剤の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに混合し、比較的低い成型荷重(100～300 kgf)で直接打錠する方法(特開平 9-71523)、薬物成分をブドウ糖、果糖、デキストリン、ポリビニルピロリドンのような湿潤性の糖アルコールや水溶性高分子と混合し、20 kgf/片以下で加圧成型後、多湿条件下で吸湿させたのち乾燥して空隙率の大きい固形製剤を得る方法(特開平 9-48726)などがある。

【0005】 その他、一般的に空隙率の大きい低結合性固形物を得るには、糖類や水溶性高分子化合物を用い、凍結乾燥やドライスプレー法によって非晶質化することが行われているが、特殊な製剤機器と労力を必要とするため、生産段階における経済性に難点があり、より効率的な製造方法の開発が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、水無しで容易に服用できる、しかも製造容易な口腔内速崩壊性固形製剤であり、薬物を結晶セルロース及び乳糖、並びにカンテン末、さらに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたは／及びヒドロキシプロピルスターチと混合し、緩衝打圧 0.5 t 以下で直接打錠(錠剤硬度 3.5～4.5 kg/cm²)して得られる製剤である。

【0007】 本発明では、製剤ベースの基本的な構成要素である、賦形剤、結合剤及び崩壊剤について、機能、安全性、経済性等の観点から材質の選定を行い、特にカンテン末を結合剤として使用することにより、最も良好な性能の口腔内速崩壊性固形製剤を得ることに成功したものである。最もシンプルで取り扱い易い直接打錠法で製造できる利点がある。

【0008】 本発明製剤の賦形剤としては、溶解性と圧縮成型の観点から乳糖と結晶セルロースが選択され、それらの配合量は合計で錠剤重量の 65% 以上と設定した。結晶セルロースと乳糖の配合比は結晶セルロースが半量以上となるようにするのが好ましい。直接打錠の関係で成分混合末の流動性が要求されるため、乳糖は粒状化された平均粒子径が 100 ミクロン以上のものを、また結晶セルロースも同様平均粒子径が 80 ミクロン以上のものを使用するのが好ましい。

【0009】 結合剤としては、結合能力が比較的弱く、しかも水分と接触すると直ちに膨潤して崩壊剤としての

機能をも発揮するカンテン末を選択した。その膨潤度(カンテン末1.0gを試験管に入れ、精製水30mlを加え24時間後の膨潤量を測定する)は10ml以上の品質のものが好ましく、カンテン末の配合量は錠剤重量の0.5~13%、殊に1~10%とするのが実用上好ましい。

【0010】崩壊剤としては、流動性改善の機能もかね備えた低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと、水気のない直接打錠法でその崩壊能力を最大限に発揮するヒドロキシプロピルスターチを用いた。その配合量は錠剤重量の1~13%、殊に3~10%とするのが実用上好ましい。またこれらの崩壊剤は、それぞれ単独で充分効果をあげ得るが、場合によっては両者を同時に併用することもできる。

【0011】口腔内崩壊性製剤で問題になるのは苦味である。したがって苦味をマスキングするために、苦味成分そのものをコーティングしたり、甘味の強い糖類や酸味剤を添加して苦味を軽減する方法が講じられている。

【0012】本発明者らは、特にアルカロイド塩や他の含窒素塩基塩の苦味のマスキングにはタンニン酸や縮合リン酸塩が有効であることを見出した。また、崩壊剤として医薬品製剤に一般的に用いられている、カルボキシメチルスターチナトリウム、例えば、クロスカルメロースナトリウム(米国NF収載)が意外にも或種の薬剤の苦味に対し、マスキング効果のあることを見出して本発明に応用した。これらの苦味軽減剤の配合量は錠剤重量の1~15%、殊に、3~10%とするのが実用上好ましい。

【0013】なお、本発明の製剤には、必要に応じ、さらに薬物の苦味や不快臭をマスキングする目的で適当な甘味料、酸味剤や香料を、またその他、発泡剤、着色剤、安定化剤、流動化剤、滑沢剤などを任意に追加配合することもできる。

【0014】本発明の錠剤の圧縮成型に際しては、取扱い上不都合のない成形性を保持しつつ、しかも錠剤構成粒子間の結合力を弱めて崩壊性を向上するため、緩衝打圧を0.5t以下に設定し、錠剤硬度を3.5~4.5kg/cm²の範囲にとどめるようにするのが好ましい。

【0015】本発明の製剤は、多種の薬物に応用できる。例えば、現在医療機関から「水無しでも服用可能な剤形」として提供が要望されている、Ca受容体拮抗剤(塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニバジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニゾルジピンなどを含む)、H₂受容体拮抗剤(フェモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセテートなどを含む)、気管支拡張剤(フマル酸フォルモテロール、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロールなどを含む)、脳機能改善剤(ニセルゴリン、ビンボセチン、酒石酸イフェンプロジルなどを含む)等の薬物に応用できる。また錠剤に限らず、顆粒剤や細粒剤等にも適用出来る。

【0016】

【実施例】以下に参考例、実施例、及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0017】以下の参考例及び実施例1及び2は、薬物を含有しない製剤例である。

(参考例1)結晶セルロース(旭化成:アビスルPH102)34.29部、乳糖(メグレジャパン:タブレットス以下同)51.43部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学:LH-11以下同)5.7部、エリスリトール微粉5.7部、クロスカルメロースナトリウム(旭化成:アクチゾル以下同)2.2部、アスパルテーム0.11部及びステアリン酸マグネシウム0.57部を混合して打錠用剤を得る。ロータリー打錠機を用い、緩衝打圧0.1~0.3tで径8mm、重量170mgの速崩壊性錠剤(硬度3.4~4.3kg/cm²)を得る。

【0018】(参考例2)結晶セルロース34.29部、乳糖51.4部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5.7部、エリスリトール微粉末5.7部、精製寒天(伊奈食品:タイプI以下同)1.7部、アスパルテーム0.11部及びステアリン酸マグネシウム1.1部を混合して打錠用剤を得る。参考例1と同様に打錠して径8mm、重量170mgの速崩壊性錠剤(硬度3.8~4.8kg/cm²)を得る。

【0019】(参考例3)結晶セルロース20.3部、乳糖45.3部、ヒドロキシプロピルスターチ(フロイント産業:HPS101以下同)15部、精製寒天14.5部、クロスカルメロースナトリウム3.5部、アスパルテーム0.2部、軽質無水ケイ酸(フロイント産業:アドソリダー101以下同)0.2部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して打錠用剤を得る。参考例1と同様に打錠して径8mm、重量170mgの速崩壊性錠剤(硬度3.9~4.4kg/cm²)を得る。

【0020】(実施例1)結晶セルロース45.3部、乳糖40.8部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5.5部、精製寒天3.5部、クロスカルメロースナトリウム3.5部、アスパルテーム0.2部、軽質無水ケイ酸0.2部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して打錠用剤を得る。ロータリー打錠機を用い、緩衝打圧0.1~0.3tで径8mm、重量170mgの速崩壊性錠剤(硬度3.5~4.1kg/cm²)を得る。

【0021】(実施例2)結晶セルロース71.1部、乳糖15部、ヒドロキシプロピルスターチ5.5部、精製寒天3.5部、クロスカルメロースナトリウム3.5部、アスパルテーム0.2部、軽質無水ケイ酸0.2部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して打錠用剤を得る。実施例1と同様に打錠して径8mm、重量170mgの速崩壊性錠剤(硬度4~4.5kg/cm²)を得る。

【0022】以下は薬物含有製剤の実施例である。

(実施例3)ニセルゴリン5部、結晶セルロース40.3

部、乳糖 40 部、ヒドロキシプロピルスターチ 5.5 部、精製寒天 3.5 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 6mm、重量 100mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $3.2 \sim 3.5 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0023】(実施例 4) 塩酸アンブロキソール 12.5 部、結晶セルロース 38.6 部、乳糖 34.2 部、ヒドロキシプロピルスターチ 5.5 部、精製寒天 3.5 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 7mm、重量 120mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $3.2 \sim 3.8 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0024】(実施例 5) ファモチジン 5.9 部、結晶セルロース 43.8 部、乳糖 37.1 部、ヒドロキシプロピルスターチ 5.5 部、精製寒天 3.5 部、メタリン酸ナトリウム 2 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 8mm、重量 170mg の苦味を抑制した速崩壊性錠剤 (硬度 $3.1 \sim 4.0 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0025】(実施例 6) ファモチジン 5.9 部、結晶セルロース 50 部、乳糖 20 部、精製寒天 10 部、カルボキシメチルスターチナトリウム (木村産業：エクスプロタブ) 7.3 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、エリスリトール微粉末 1 部、軽質無水ケイ酸 0.3 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 6mm、重量 100mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $3.6 \sim 4.2 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0026】(実施例 7) プロチゾラム 0.17 部、結晶セルロース 45.13 部、乳糖 40 部、ヒドロキシプロピルスターチ 5.5 部、精製寒天 3.5 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 8mm、重量 150mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $3.4 \sim 4.0 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0027】(実施例 8) 塩酸プロカテロール 0.05 部、結晶セルロース 45.25 部、乳糖 37 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 6 部、精製寒天 6 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 6mm、重量 100mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $2.8 \sim 3.6 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0028】(実施例 9) マレイン酸エナラプリル 5

部、結晶セルロース 65.3 部、乳糖 16 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 6 部、精製寒天 2 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、アスパルテーム 1 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 6mm、重量 100mg の速崩壊性錠剤 (硬度 $3.7 \sim 4.1 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0029】(実施例 10) 塩酸カルテオロール 5 部、エチルマルトール 0.2 部、乳糖 5 部、メタリン酸ナトリウム 0.9 部及びタンニン酸 (メルク製) 0.1 部をハイスピードミキサー (深江工業) 中で混合、エタノール (日局) を加えて練合後、60℃ (電気乾燥機) 中で乾燥する。得られた造粒物を 30 メッシュ篩過処理して、それに結晶セルロース 58.6 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 5.5 部、精製寒天 5 部、クロスカルメロースナトリウム 3.5 部、乳糖 10 部、軽質無水ケイ酸 0.2 部、エリスリトール微粉末 5 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して打錠用剤を得る。実施例 1 と同様に打錠して径 6mm、重量 100mg の主薬の苦味を抑制した速崩壊性錠剤 (硬度 $3.5 \sim 4.1 \text{ kg/cm}^2$) を得る。

【0030】(試験例) 崩壊性試験

本発明による錠剤の速崩壊性効果を確認するために以下の試験方法を設定した。

1. 口中法

健康人ボランティアに上記各例で製した速崩壊性錠剤 1 錠を口中に含ませ、自然な状態で崩壊時間を確認する。(1 群各 4 名につき、その平均値と標準偏差を求めた)

2. 振盪器法

精製水 30ml を入れた 100ml ビーカーを振盪器 (大洋科学工業: RECIPRO SHAKER SR-II) に固定し、これに上記各例で製した速崩壊性錠剤 1 錠を入れて、室温下、一定条件 (振幅距離: 4cm、振盪回数: 40 回/1 分間) で振盪し、錠剤の崩壊時間を確認する。(各 3 錠につき、その平均値を求める)

3. 水中静置法

100ml ビーカーへ精製水 30ml を入れ、これに上記各例で製した速崩壊性錠剤 1 錠を静かに投入し、室温下、静置状態にてビーカー側面及び上面より錠剤の崩壊時間を確認する。(各 3 錠につき、その平均値を求める)

4. 水中 J P 法

日本薬局方、一般試験法中の崩壊試験法、素錠の項に基づき、上記各例で製した速崩壊性錠剤各 1 錠を用いて崩壊性試験を行い崩壊時間を確認する。(各 6 錠につき、その最短及び最長時間を記録する)

各試料についての試験結果は、第 1 表に示す。

【表 1】

第1表

口腔内速崩壊性固形製剤(錠剤)の崩壊性(単位 秒)

試験法	本発明製剤										対照製剤		
	実施例 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	参考例 1	2	3
口中法	31.3± 4.6	19.3± 1.25	40.7± 3.4	18.3± 1.3	19.7± 1.3	31.3± 1.9	31.7± 1.9	26.3± 2.4	37.2± 6.3	39.7± 8.8	52.0± 5.9	59.7± 5.8	52.7± 2.9
振盪器	34	22	52	39	32	50	45	30	37	50	101	110	90
水中静置	24	28	52	39	33	50	45	30	43	55	54	66	90
水中JP	18/24	12/18	36/42	24/36	24/30	36/42	36/42	18/24	18/24	24/30	36/54	48/72	46/52

【0031】

【発明の効果】本発明の製剤は、第1表に示す崩壊試験結果のとおり、口中崩壊試験法では、いずれも40秒以内に崩壊し、スムーズな吞み込みが可能で、服用に際してまったく水を必要としない。したがって、本発明の製剤は、効用面においても極めて良好な口腔内速崩壊性固形製剤といえることができる。

【0032】一方、本発明の製剤は、粉体の混合と圧縮成型という極めてシンプルな工程から成り立つ乾式法で製剤できるものであるから、製法面においても安全性や*

*経済性で有利といえる。本発明の製剤の打錠用剤は、流動性に富んでいるから打錠時における障害は全く認められず、また成形性も良好であることから、緩衝打圧が比較的低いにもかかわらず、適切な錠剤硬度が得られ、打錠後における取り扱いに何らの不都合を感じ得ない。

【0033】以上説明のとおり、本発明の製剤はすぐれた口腔内速崩壊性を有し、またその製造方法も簡易である。従って、今後迫り来る高齢社会の場において、医療活動に大いに貢献し得るものである。

フロントページの続き

(72)発明者 山田 亮

滋賀県甲賀郡甲南町希望ヶ丘1-21-9

Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC11 CC15 CC16
DD26 DD29 DD37 DD41 DD51
DD67 EE30 EE31 EE32 EE38
FF06 FF33 FF52